

# 대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

대한약사회 환자안전약물관리본부 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.

## ▶ 플루니트라제팜 복용 후 안압상승 이상사례 발생 ◀

- 벤조디아제핀(BDZ)은 불안장애 또는 수면장애 치료에 사용됩니다. BDZ는 남용, 중독, 신체적 의존 및 금단 증상의 위험이 있으며 특히 반감기가 긴 클로나제팜, 디아제팜, 플루니트라제팜 등에서 이상반응 위험이 증가할 수 있습니다.
- BDZ는 항콜린효과가 있어 산동에 의한 안압상승을 유발할 수 있고 근육 이완 효과가 있어 홍채의 동공 괄약근에 영향을 줌으로써 홍채-각막 각도에 변화를 일으켜 안압상승을 유발할 수 있습니다.
- BDZ에 의한 안압상승은 특히 기존에 BDZ 약물을 사용하지 않았던 고령의 환자가 처음 사용할 때 초기에 나타날 가능성이 크므로 이러한 환자들의 눈 상태에 대해 모니터링할 필요가 있습니다.

### 이상사례 보고 접수 내용

나이·성별	59세 여성
현재 병력	비기질성 불면증
진료 과목	정신건강의학과
투여 목적	수면장애 치료를 위해 투여
의심 약물	<b>플루니트라제팜 1mg (flunitrazepam)</b>
병용 약물	N/A
이상사례	<b>안압상승(녹내장)</b>
투약 시작일	2021년 8월
발현 시점	복용 약 2개월 후
조치 사항	N/A
이상사례 경과	N/A
사후 조치	지역의약품안전센터에 이상사례 보고함

## 이상사례 보고 상세내용

- 59세 여성이 비기질성 불면증 치료를 위해 플루니트라제팜 1mg 을 처방 받아 복용하였습니다.

(참고로 비기질성 불면증이란 정신적인 측면을 원인으로 하는 불면증으로서, 신체적 질환이 원인이 되는 기질성 불면증과 구분됩니다.)

최근 환자는 안과 정기검진을 받았고 새로이 녹내장을 진단받았습니다. 이후 불면증 치료를 위해 정신건강의학과에 방문하여 녹내장 관련 이야기를 하였더니 플루니트라제팜에서 졸피뎀으로 처방이 변경되었습니다.

## 평가의견 및 참고사항

### ■ 인과성 평가

- 지역의약품안전센터에서는 인과성 평가를 '가능함(possible)'으로 하였습니다.

#### 1. WHO-UMC 평가기준 '가능함(possible)'입니다.

- ① 약물투여와 이상사례 발생 간 시간적 연관성이 있고
- ② 질병이나 다른 약물에 의한 증상일 가능성을 배제할 수 없으며
- ③ 약물 투여 중단 시 및 재투여 시의 임상 반응에 대한 정보가 없으므로 '가능함'으로 평가합니다.

해당 환자의 경우 녹내장이 발생하여 처방이 변경된 것인지, 또는 약물이 녹내장 발생에 영향을 미친 부분이 있는지 명확히 구분할 수 없으나 BDZ 약물은 안압상승과 관련이 있으므로 인과 관계를 배제할 수 없어 인과성 평가를 '가능함'으로 합니다.

2. **[가능함] 플루니트라제팜** 복용 후 시력저하, 복시가 나타날 수 있으며 고용량으로 장기 사용 시 안구진탕이 나타날 수 있습니다. 급성 폐쇄각 녹내장 환자에게는 금기입니다.

## ■ 상세 사항

**플루니트라제팜은 중장시간형 벤조디아제핀계(benzodiazepine, 이하 BDZ)** 약물로서 불면증 치료에 사용됩니다. 취침 전에 0.5~1mg을 경구투여하며 중증의 경우 2mg까지 투여할 수 있으나 고령자 및 쇠약 환자, 뇌의 기질적 장애 환자에게 투여 시 0.5mg을 초과하지 않도록 합니다.

BDZ 약물은 **치료도중 의존성**이 나타날 수 있으며 장기 투여, 고용량, 알콜중독 과거력 환자, 약물남용력 환자, 이상성격, 정신질환자 등 위험요인이 있을 때 의존성 발생 위험이 증가합니다. **금단증상**은 투여 중단 수 시간 후부터 1주일 후, 또는 그 이상으로 다양하게 나타나며 진전, 불안정, 불면, 불안, 두통, 집중력 결여, 우울, 기분변화, 자극과민, 설사 등이 나타날 수 있습니다. 환자는 **갑작스런 투여 중단을 피하고 점진적으로 감량**해야 하며 필요시 의사의 진료를 받을 필요가 있습니다.

특히 **급성 폐쇄각 녹내장 환자에게는 금기**이며 복용 후 완전히 깨지 않은 채로 침대에서 일어나 운전을하는 사례가 보고되었습니다. 그러나 환자는 이러한 **수면중 행동**에 대해 대체로 기억하지 못했으며 알코올이나 다른 중추신경억제제와 병용 시 발생 가능성이 증가하였습니다. 이는 환자에게 매우 심각한 위험을 가져올 수 있으므로 이러한 **수면중 행동을 경험했다면 즉시 전문가와 상의**해야 합니다.

BDZ 약물은 뇌의 GABA 수용체에 결합하여 뇌 활동을 느리게 하여 졸음 또는 진정 효과를 유발합니다.

BDZ 약물은 여러 종류가 있으며 그 특성에 따라 주로 불안장애 또는 수면장애 치료에 사용되고 **단기 작용/중장기 작용** 약물로 나눌 수 있습니다.

[표] BDZ 약물의 제거 반감기\*

제거 반감기	BDZ 종류
단기(2~5시간)	트리아졸람(triazolam) 미다졸람(midazolam)
중간(6~24시간)	알프라졸람(alprazolam) 로라제팜 lorazepam) 옥사제팜(oxazepam) 테마제팜(temazepam)
장기(>24시간)	클로나제팜(clonazepam) 디아제팜(diazepam) <u>플루니트라제팜(flunitrazepam)</u> 플루라제팜(flurazepam) 프라제팜(prazepam)

참고로 2019년 미국에서 가장 많이 처방된 BDZ는 알프라졸람(38%) 이었고 클로나제팜(24%)과 로라제팜(20%)이 그 뒤를 이었습니다. 국내에서는 2007~2011년, 5년간 건강보험심사평가원 자료를 대상으로 분석한 결과 **외래환자들은 주로 속효성 제제로 알프라졸람, 장기작용 제제로는 디아제팜, 입원환자들은 속효성 제제로 미다졸람을 처방받** 았습니다.\*\*

2020년 9월, 미국 FDA는 **BDZ 약물의 남용, 중독, 신체적 의존 및 금단 증상의 심각한 위험에 대해 블랙박스 경고를 업데이트**하였습니다. BDZ 약물은 권장량으로 복용하더라도 오용, 남용 및 중독으로 이어질 수 있으며 특히 아편계 진통제, 알코올, 불법 약물과 병용 시 사망

에 이를 수 있습니다. **BDZ 약물을 몇 일~몇 주 동안 꾸준히 복용 시 신체적 의존이 발생할 수 있으며 갑자기 중단하거나 용량을 너무 빨리 증량할 경우 생명을 위협하는 발작을 포함하여 금단 증상을 초래할 수 있습니다.\*\*\***

\* Petrovic, Mirko. (2002). Use and discontinuation of hypnotic medications in geriatric inpatients.

\*\* 한국보건의료연구원. (2013). 벤조디아제핀계열 약물의 처방양상 및 안전성.

\*\*\* "FDA requiring Boxed Warning updated to improve safe use of benzodiazepine drug class", U.S FOOD & DRUG, <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requiring-boxed-warning-updated-improve-safe-use-benzodiazepine-drug-class>

## ■ 문헌 조사

- 항우울제와 눈의 이상반응에 대해서는 꽤 많이 알려져 있습니다. 항우울제 치료 후 안압의 급격한 상승으로 급성 각 폐쇄(acute angle closure, AAC)가 나타난 사례들이 있었습니다. 원발성 급성 각 폐쇄(AAC)의 위험요인은 가족력, 고령, 여성, 아시아인, 전방(anterior chamber) 깊이가 낮은 경우 등이 있습니다.

특정 삼환계 항우울제(TCA), 선택적 세로토닌재흡수 억제제(SSRI), 벤조디아제핀(BDZ) 계열의 약물이 급성 각 폐쇄를 유발할 수 있는 기전은 중추 및 말초에서의 아세틸콜린 차단에 의한 산동입니다.

BDZ 약물은 신체 조직, 특히 중추신경계 및 지방조직과 같은 지질이 풍부한 부위에 널리 분포될 수 있으며 각 약물의 반감기 또는 작용 시간에 따라 눈의 조직에 침투하여 영향을 미치는 정도가 다를 수 있습니다. BDZ에 의한 양측 각 폐쇄는 주로 노인 인구에서 관찰되며 반감기가 긴 BDZ 사용 시 위험이 증가할 수 있습니다.

국내에서 BDZ 사용자를 포함한 1,350만 명의 성인을 대상으로 설문

조사를 시행한 연구가 있었습니다. 이때 안압상승을 보고한 사람은 극소수였으며 특히 60세 미만의 환자에서 BDZ 사용과 급성 각 폐쇄는 연관성이 낮았습니다. 그러나 노인 환자에게서 BDZ에 의해 유발되는 각 폐쇄가 나타나는 경우가 있었으며 BDZ에 노출된 적이 없는 사람들이 새로이 약물 사용 시 특히 초기 7일 이내에 급성 각 폐쇄의 위험이 증가하였습니다.

따라서 고령자가 BDZ 복용을 시작할 때에는 안압상승으로 인해 발생할 수 있는 증상에 대해 환자에게 알려야 하며, BDZ 복용 시작 후 초기 기간 동안 시각 장애가 있는지 모니터링하는 것이 좋습니다.

[Matos, A. G., Castillo, P., Bisneto, J., & Paula, J. S. (2021). Acute angle closure triggered by oral benzodiazepines. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*, 84(2), 170–173. <https://doi.org/10.5935/0004-2749.20210017>]

● 녹내장은 시야결손을 동반하는 진행성 시신경병증으로 개방각과 폐쇄각으로 분류됩니다. 세계적으로 녹내장은 실명 원인의 12%를 차지하며 인구 고령화에 따라 유병률이 증가하고 있습니다. 특히 연령에 따른 유병률 증가는 아시아에서 더 분명하게 나타납니다.

폐쇄각 녹내장은 전방각 폐쇄에 의해 방수 유출 장애가 일어나는 것을 특징으로 하며 급성 폐쇄각 녹내장의 경우 안압이 갑작스레 높이 증가하고 눈의 심한 통증, 두통, 시각 변화를 동반할 수 있습니다. 급성 폐쇄각 녹내장은 시력을 위협하는 응급 상황으로 한 번만 발생해도 중등도의 시각 장애 또는 실명을 유발할 수 있습니다.

BDZ 약물은 노인에게 처방이 권장되지 않으나 실제로는 매우 많이 사용되고 있습니다. BDZ는 근육 이완 효과가 있어 홍채의 동공 괄약근에 영향을 줄 수 있는데 이 근육은 홍채-각막 각도에 영향을 미칠 수 있습니다. 또한 BDZ는 약한 항콜린 효과를 가지므로 급성 폐쇄각 녹내장 유발과 관련 있을 수 있습니다.

[Park, M. Y., Kim, W. J., Lee, E., Kim, C., Son, S. J., Yoon, J. S., ... Namkoong, K. (2019). Association between use of benzodiazepines and occurrence of acute angle-closure glaucoma in the elderly: A population-based study. *Journal of Psychosomatic Research*, 122, 1–5. doi:10.1016/j.jpsychores.2019.04.013]

# WHO-UMC 인과성 평가 기준

인과성 용어 Causality term	평가 기준 Assessment criteria - all points should be reasonably complied
<b>확실함</b> Certain	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립 Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake</li> <li>▷ 다른 의약품이나 질환으로 설명할 수 없음 Cannot be explained by disease or other drugs</li> <li>▷ <b>의약품 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응</b> Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically)</li> <li>▷ 약물학적 또는 현상학적으로 결정적 사례 Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognised pharmacological phenomenon)</li> <li>▷ <b>의약품의 재투여 시 양성반응</b>    Rechallenge satisfactory, if necessary</li> </ul>
<b>상당히 확실함</b> Probable/Likely	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립 Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake</li> <li>▷ 다른 의약품이나 질환의 가능성 적음 Unlikely to be attributed to disease or other drugs</li> <li>▷ <b>의약품 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응</b> Response to withdrawal clinically reasonable</li> <li>▷ 의약품의 재투여 정보 없음    Rechallenge not required</li> </ul>
<b>가능함</b> Possible	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립 Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake</li> <li>▷ 다른 의약품이나 질환으로 설명할 수 있음 Could also be explained by disease or other drugs</li> <li>▷ 의약품 투여중단에 대한 정보가 부족하거나 불분명함 Information on drug withdrawal may be lacking or unclear</li> </ul>
<b>가능성 적음</b> Unlikely	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계가 적절하지 않음 (불가능한 것은 아님) Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible)</li> <li>▷ 다른 의약품이나 질환으로 타당한 설명이 가능함 Disease or other drugs provide plausible explanations</li> </ul>
<b>평가 곤란</b> Conditional/ Unclassified	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 비정상적 사례 또는 검사치    Event or laboratory test abnormality</li> <li>▷ 적절한 평가를 위해 더 많은 자료가 필요하거나 More data for proper assessment needed, or</li> <li>▷ 추가 자료를 검토 중임    Additional data under examination</li> </ul>
<b>평가 불가</b> Unassessable/ Unclassifiable	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 이상반응을 암시하는 보고    Report suggesting an adverse reaction</li> <li>▷ 정보가 불충분하거나 상충되어 판단할 수 없거나 Cannot be judged because information is insufficient or contradictory</li> <li>▷ 자료를 보완하거나 확인할 수 없음    Data cannot be supplemented or verified</li> </ul>